UNIVERSITÉ PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE 1973

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paul LEYS

né le 15 Février 1944 à Uccle (Belgique)

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ANTIGÈNE ASSOCIÉ A L'HÉPATITE DANS UN SERVICE D'HÉMATOLOGIE

Président : Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

UNIVERSITÉ PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE 1973

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paul LEYS

né le 15 Février 1944 à Uccle (Belgique)

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ANTIGÈNE ASSOCIÉ A L'HÉPATITE DANS UN SERVICE D'HÉMATOLOGIE

Président : Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A tous ceux qui se sont donnés du mal pour m'apprendre un peu de médecine.

Ils sont légion.

Au Professeur Bernard DREYFUS, inspirateur de ce travail.

Au Docteur SYLVESTRE et au Docteur ETIEVANT qui l'ont rendu possible.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542715_0008

L'ANTIGENE ASSOCIE A L'HEPATITE

DANS UN SERVICE D'HEMATOLOGIE

INTRODUCTION

Depuis les travaux initiaux de BLUMBERG (1) annonçant la découverte d'un antigène particulier dans le sérum de certains leucémiques, l'intérêt des chercheurs s'est concentré sur les rapports de cet antigène avec le virus responsable de l'hépatite à incubation longue. La nature des rapports entre l'antigène associé à l'hépatite et les hémopathies malignes reste actuellement mal connue.

Ce travail a pour but de clarifier ces relations à partir de l'étude de 28 dossiers personnels et des données de la littérature.

MATERIEL et METHODES

L'étude du registre de la Banque de Sang de l'hôpital Henri Mondor, d'avril 1970 à mai 1972 (Docteur SYLVESTRE) a montré que 860 malades différents du service d'hématologie et de médecine interne (Professeur B. DREYFUS) avaient eu au moins une recherche d'antigène associé à l'hépatite durant cette période. La recherche de l'antigène a été faite systématiquement chez tout malade du service transfusé, et à la demande des médecins dans les autres cas.

L'antigène et l'anticorps ont été détectés par immunodiffusion (OUCHTERLONY) du 1/4/1970 au 19/12/1970 et par électro-immunodiffusion (2, 3) à partir du 19/12/1970.

A partir du 19/12/1970, tous les malades ont été transfusés avec du sang antigène négatif en électro-immunodiffusion.

Sur les 860 malades :

- 12 sont antigène négatif,anticorps positif : il s'agit de polytransfusés.
- 38 sont antigène positif, anticorps négatif.
- 10 ont été éliminés :
  2 pour dossier introuvable
  8 parce qu'exempts d'hémopathie.

Restent 28 malades atteints d'une affection hématologique et porteurs de l'antigène associé à l'hépatite.

R E S U L T A T S

- Ils sont présentés sous forme de tableaux.

Tableau I : Etat civil et hémopathie.

Tableau II : Bilan hépatique et durée de l'antigénémie.

Tableau III : Facteurs exposant à la persistance de l'antigène.

- Légende des tableaux :

. F = Femme
. H = Homme
. LAM = Leucémie aiguë myéloblastique
. LAI = Leucémie aiguë indifférenciée
. LAMo = Leucémie aiguë monoblastique
. LLC = Leucémie lymphoïde chronique
. LMC = Leucémie myéloïde chronique
. H = Maladie de Hodgkin
. LBS = Lymphoblastosarcome
. LCS = Lymphocytosarcome
. RS = Réticulosarcome
. ARMP = Anémie réfractaire à myéloblastose partielle
. IM = Insuffisance médullaire
. SGPT maxi = Chiffre maximum de SGPT après acquisition de l'antigène.
. Durée antigénémie minima = écart entre la première recherche positive et la dernière recherche positive.
. Durée antigénémie maxima = écart entre la première recherche positive et la première recherche négative.

. Transfusions $<$ 6 mois = transfusions reçues dans les six mois précédant la première recherche positive ou les premiers signes d'hépatite.

. $>$5 u = plus de 5 "unités" de produits sanguins (éléments figurés ou dérivés plasmatiques).

. $>$0, $<$ 5 u = de 1 à 5 "unités".

. Chimiothérapie $<$ 3 mois = chimiothérapie subie moins de 3 mois avant l'acquisition de l'antigène.

. Hep : hépatotoxique

. Imm : immunosuppressive

Lorsque la chimiothérapie est uniquement hépatotoxique, il s'agit d'androgènes.

T A B L E A U I

Malade	Sexe	Age de début	Diagnostic	Evolutivite	Etat 5/1972
AMA...	F	70	LAM	Rechute	DCD
FEN...	F	34	LAM	Rémission complète	DCD
THO...	H	57	LAM	Rechute	DCD
LAI...	F	42	LAM	Rémission complète	DCD
PER...	F	40	LAM	Rémission complète	DCD
LET...	H	59	LAI	Rechute	DCE
BOR...	H	59	LAI	Rechute	DCD
BER...	H	65	LAI	Rémission complète	En vie
LES...	F	31	LAI	Rémission complète	En vie
JAL...	F	43	LAMo	Rémission complète	En vie
CAT...	H	70	LLC	Stable	?
GRO...	H	71	LLC	Stable	?
BIA...	G	61	LLC	Stable	DCD
LEG...	H	52	LMC	Myélocytaire	?
NAT...	F	48	H	IV poussée	DCD
MEK...	H	24	H	IV rémission	En vie
KER...	H	35	H	IV rémission	en vie
NON...	H	36	H	III rémission	En vie
DAU...	F	48	LBS	Poussée initiale	DCD
FOR...	F	77	LCS	Stable	?
ALL...	H	30	LCS	Stable	?
COP...	F	69	RS	Poussée initiale	DCD
POG...	F	63	ARMP	Stable	DCD
PIV...	H	50	Myélofibrose idiopathique	Transformation aiguë	DCD

(Suite) TABLEAU I

PAG...	F	67	Myélofibrose idiopathique	Stable	En vie
DEG...	F	13	IM idiopathique	Stable	En vie
DUM...	H	80	IM idiopathique	Stable	En vie
DEL...	H	70	IM Chloramphénicol	Stable	DCD

TABLEAU II

Malade	Bilirubine conjuguée ⩾ 15 mg	SGPT maxi	Durée antigénémie	
			Minima	maxima
1	+	680	?	?
2	+	122	20 s	?
3	+	170	?	?
4	+	110	20 s	?
5	-	22	12 s	?
6	-	18	?	?
7	?	?	?	?
8	-	33	26 s	?
9	+	⩾ 2000	20 s	?
10	-	45	?	15 s
11	-	7	?	?
12	-	34	3 s	?
13	-	3	25 s	44 s
14	-	?	?	13 s
15	-	490	5 s	?

(Suite) TABLEAU II

18	-	-	18 s	?
19	-	-	?	?
20	-	420	30 s	?
21	+	32	38 s	?
22	-	260	16 s	?
23	-	19	14 s	?
24	-	--	?	?
25	-	150	?	?
26	+	218	68 s	?
27	+	760	26 s	34 s
28	-	12	?	12 s

TABLEAU III

Malade	Transfusions ≤ 6 mois	Chimiothérapie ≤ 3 mois	Aplasie	Lymphopénie < 1000/mm3	γ G
1	> 5 u	+ imm hep	+	+	15 → 37
2	> 5 u	+ imm hep	-	-	22 → 27
3	> 5 u	+ imm hep	+	+	10 → 10
4	> 5 u	+ imm hep	+	+	14 → 22
5	> 5 u	+ imm hep	-	+	24 → 30
6	> 5 u	+ imm hep	-	--	12 → ?
7	> 5 u	+ imm hep	+	+	114 → 20
8	> 5 u	+ imm hep	-	+	19 → 17
9	> 0, < 5 u	+ imm hep	-	-	21 → 20
10	> 0, < 5 u	+ imm hep	-	+	13 → 17
11	> 0, < 5 u	+ imm	-	-	9 → ?
12	> 0, < 5 u	-	-	-	7 → 6
13	> 5 u	+ imm	-	-	6 → 4
14	> 5 u	+ imm hep	-	-	13 → 19
15	> 0, < 5 u	+ imm hep	-	-	10 → 15

(suite) TABLEAU III

16	0	-	-	?	10 ⇒ 16
17	> 0, < 5 u	+ imm hep	-	?	9 ⇒ ?
18	0	-	-	-	24 ⇒ 24
19	> 5 u	+ imm hep	+	+	7 ⇒ 11
20	> 0, < 5 u	+ imm	-	+	16 ⇒ 29
21	0	+ imm	-	+	20 ⇒ 14
22	> 5 u	+ imm hep	?	?	16 ⇒ 26
23	> 5 u	-	-	-	10 ⇒ 17
24	> 5 u	+ imm hep	-	-	? ⇒ ?
25	> 5 u	+ hep	-	-	14 ⇒ 17
26	> 5 u	+ imm	+	+	8,5 ⇒ 11,5
27	> 0, < 5 u	-	+	+	12 ⇒ 25
28	> 5 u	+ hep	+	+	21 ⇒ 18

ANALYSE des RESULTATS

. Sur 28 malades, il y a 13 femmes et 15 hommes; les âges s'échelonnent de 13 ans à 80 ans, avec une moyenne de 52 ans. 10 malades ont une leucémie aiguë, 4 une leucémie chronique, 4 une maladie de Hodgkin, 4 un hématosacrome, les 6 restants ont des diagnostics variés. Ces données reflètent assez fidèlement, semble-t-il, le recrutement habituel du service.

. La découverte de l'antigène a eu lieu dix fois au cours d'une poussée évolutive de la maladie hématologique, dix-huit fois en dehors d'une telle poussée (affection stable ou en rémission complète).

Le sombre pronostic attaché à l'hémopathie rend compte des 14 décès à la fin de la période d'étude; aucun décès n'est lié à une hépatite. Neuf malades sont en vie, cinq perdus de vue.

. La recherche de l'antigène a souvent été déclenchée par des signes cliniques et biologiques d'hépatite. Sur 27 malades pour lesquels nous disposons de données suffisantes, 10 ont eu une hépatite ictérique (ictère constaté cliniquement ou bilirubine conjuguée supérieure à 15 mg/1), 17 ont eu une hépatite anictérique. Parmi ces derniers, 2 seulement ont eu des SGPT $\geq$ 100 unités internationales.

Restent 15 malades dépourvus d'anomalie hépatique clinique ou biologique.

. A noter qu'aucun des malades survivant à six mois de la découverte de l'antigène n'avait d'anomalie hépatique clinique ou biologique à cette date. En l'absence de données histologiques, il n'est cependant pas possible de se prononcer sur l'état du foie

de ces patients.

. La durée de l'antigénémie n'est pas connue chez 8 malades, 6 fois à cause d'un décès rapide qui ne semble pas toutefois en rapport avec une hépatite, 2 fois parce qu'il manque un deuxième dosage. Dans 17 cas, la durée minimale est connue :

- 3 semaines
- 5 semaines
- 12 semaines
- 12 semaines
- 14 semaines
- 16 semaines
- 16 semaines
- 18 semaines
- 20 semaines
- 20 semaines
- 20 semaines
- 25 semaines
- 26 semaines
- 26 semaines
- 30 semaines
- 38 semaines
- 68 semaines

Dans 3 cas, on ne connaît qu'une durée maximale :

- 12 semaines
- 13 semaines
- 15 semaines

Donc, 6 malades sur 19 gardent l'antigène associé à l'hépatite pendant plus de six mois (environ 1/3).

13 malades sur 17 gardent l'antigène associé à l'hépatite plus de 12 semaines.

. 25 malades sur 28 ont été transfusés moins de 6 mois avant la découverte de l'antigène, dont 17 abondamment (plus de cinq "unités" de produits sanguins). Dans 3 cas seulement, le dossier ne fait état d'aucune transfusion.

. 23 malades sur 28 avaient une chimiothérapie en cours ou terminée depuis moins de trois mois. Cette chimiothérapie était essentiellement immunosuppressive dans 5 cas (il s'agit de Chloraminophène ou de corticoïdes), uniquement hépatotoxique dans deux cas (androgènes); dans tous les autres cas, elle était à la fois immunosuppressive et hépatotoxique.

. 8 malades sont aplasiques au moment de la découverte de l'antigène; 5 de ces aplasies sont chimiothérapiques, 1 vraisemblablement secondaire au Chloramphénicol, 2 d'étiologie indéterminée.

. 13 malades sont lymphopéniques, 8 fois dans le cadre de l'aplasie précitée. Chez trois autres malades, on peut penser qu'une partie au moins des lymphocytes sont anormaux, puisqu'il s'agit de leucémies lymphoïdes chroniques. Dans trois cas, la lymphocytose sanguine au moment de la découverte de l'antigène n'est pas connue.

. Enfin, chez 2 malades seulement, porteurs d'une leucémie lymphoïde chronique, il existe une hypogammaglobulinémie discrète (6 et 7 g/litre) avec surtout une absence d'ascension du taux de gammaglobulines après acquisition de l'antigène.

Un coup d'oeil sur les tableaux suffit à montrer qu'il n'est pas possible de corréler la durée de l'antigénémie avec le caractère ictérique ou non de l'hépatite, l'abondance des transfusions, l'existence d'une chimiothérapie, la présence d'une lymphopénie ou d'une aplasie.

L'étude des éventuelles corrélations serait de toutes façons rendue très hasardeuse par la nature rétrospective de ce travail (absence de groupe témoin, taux élevé de "non-réponses").

Additif : depuis la rédaction de ce travail, le malade n° 8 est décédé dans un tableau d'insuffisance hépatique; l'antigène était présent dans son sang quelques jours avant le décès, plus de dix mois après la date probable d'inoculation.

D I S C U S S I O N

C'est avec les réserves que l'on vient d'énoncer présentes à l'esprit qu'il convient de comparer nos données avec celles de la littérature médicale, dans l'espoir de clarifier un sujet controversé.

1°) Fréquence de l'antigène associé à l'hépatite au cours des hémopathies.

BLUMBERG, SUTNICK et collaborateurs ont apporté la réponse la plus précise à cette question (4, 5) : sur 679 malades (603 leucémies et 76 maladies de Hodgkin) l'antigène est présent 49 fois, soit dans 7,2 % des cas. Dans ce groupe de patients américains, la transfusion est le seul facteur thérapeutique qui soit en corrélation avec la présence de l'antigène (chimiothérapie et radiothérapie n'ont pas d'influence).

La fréquence n'est pas la même pour chaque type d'hémopathie : 10,4 % pour la leucémie aiguë lymphoblastique, 3,6 % pour la leucémie aiguë myéloblastique, 6,7 % pour la leucémie lymphoïde chronique, 2 % pour la leucémie myéloïde chronique et 5,3 % pour la maladie de Hodgkin.

Curieusement, dans un groupe de 327 patients (249 leucémies et 78 maladies de Hodgkin) du Canada, du Danemark et de Finlande, les mêmes auteurs ne trouvent aucun cas positif ! (5). L'explication de cette discordance est dans l'utilisation, aux Etats-Unis seulement, de sang de donneurs non bénévoles, fortement contaminés; la très

faible fréquence dans l'autre groupe est peut-être due, en partie, au manque de sensibilité de la méthode utilisée (OUCHTERLONY).

D'ailleurs, d'autres auteurs rapportent des résultats positifs au Canada et en Finlande : 4 sur 14 leucémies aiguës (6) et 3 cas d'hépatite post-transfusionnelle sur 53 leucémiques (7).

Dans une étude récente (8), sur 157 patients atteints de maladie de Hodgkin, 58 acquièrent l'antigène (soit 37 %). L'existence de transfusions n'est malheureusement pas précisée dans ce travail.

A cause des diagnostics très variés relevés chez nos malades et du caractère non systématique des recherches d'antigène, il n'est pas possible de donner une fréquence globale dans notre série.

Toutes ces observations permettent d'affirmer qu'au cours des hémopathies, l'antigène associé à l'hépatite est presque toujours acquis par apport d'un dérivé sanguin contaminé.

BLUMBERG va plus loin et pense que les leucémiques acquièrent plus facilement l'antigène qu'une population témoin de polytransfusés non leucémiques : 10 cas positifs sur 261 malades, soit 3,8 % contre 12,6 % chez les leucémiques transfusés (4). Cette différence est statistiquement significative, du moins pour les malades atteints de leucémies de la lignée lymphocytaire, mais rien n'assure que les deux groupes soient comparables du point de vue de la quantité des transfusions et d'autres facteurs épidémiologiques.

2°) Durée de l'antigénémie dans les hémopathies.

De 1951 à 1954, des expériences de transmission d'hépatite par un plasma ictérogénique ont été menées sur des volontaires (9). Les sérums ont été congelés et réétudiés récemment (10, 11, 12) par

fixation du complément : sur 60 sujets, 50 se débarrassent de l'antigène en 12 semaines ou moins, parmi les 10 autres, 8 le gardent trois ans !

D'autres travaux analogues sont basés sur l'immunodiffusion simple : 8 sur 8 redevenus négatifs à 6 semaines (13), 16 sur 18 à 12 semaines (14).

De même, sur 112 malades atteints d'hépatite aiguë ictérique " "antigène positive", 88 sont négatifs à 13 semaines, la durée moyenne parmi ces derniers est de 4 semaines et demie (15).

Dans quel cas parler de persistance anormale de l'antigène ? La réponse est forcément arbitraire et doit tenir compte de la sensibilité de la méthode de détection utilisée. L'électroimmunodiffusion a une sensibilité moins grande que la fixation du complément mais détecte autant de sujets positifs. Pour la suite de ce travail, nous considèrerons donc qu'un sujet gardant l'antigène plus de 12 semaines a une persistance anormale.

13 sur 17 des malades de notre série entrent dans la catégorie ainsi définie (11 hémopathies malignes, 2 insuffisances médullaires idiopathiques). Les autres séries de la littérature donnent : 8 leucémiques sur 12 positifs pendant plus d'un mois (4), 9 patients sur 11 maladies de Hodgkin positifs pendant plus de trois mois (8); ces deux séries utilisent l'immunodiffusion simple, les résultats sont à comparer avec ceux des références (13) et (14), rappelés au paragraphe précédent. Il paraît donc établi qu'une fois infectés par le virus de l'hépatite à incubation longue, les sujets atteitns d'hémopathie maligne ont tendance à le garder plus longtemps que des sujets normaux.

Toutefois, dans ces trois séries, il n'y a pas de groupe témoin, en raison de l'extrême difficulté de trouver des sujets transfusés dans des conditions analogues.

BLUMBERG et coll. (4) ne donnent pas d'information sur la durée de l'antigénémie chez leurs 261 témoins polytransfusés non leucémiques. De plus, ce groupe comprend 84 thalassémiques; or, on a montré récemment que 10 % de ces malades acquièrent l'antigène et le gardent indéfiniment ! (16).

Il n'est donc pas établi que la fréquence de la persistance anormale de l'antigène soit liée à l'existence d'une hémopathie maligne ; les transfusions répétées sont peut-être seules en cause.

Il est intéressant de noter par ailleurs que "persistance anormale" n'équivaut pas à "persistance indéfinie" : dans notre série, 2 malades se sont débarrassés de l'antigène entre 25 et 44 semaines pour l'un, entre 26 et 34 semaines pour l'autre.

3°) Causes de la persistance anormalde de l'antigène associé à l'hépatite dans les hémopathies.

a) Le rôle de l'immunité cellulaire paraît prépondérant à DUDLEY et coll. qui proposent le schéma suivant (53) : en cas de fonction lymphocytaire thymo-dépendante normale, il se produit une nécrose hépatocytaire, dont l'étendue conditionne le pronostic immédiat, et qui aboutit à l'élimination rapide de l'antigène. Si les lymphocytes thymo-dépendants sont absents ou non fonctionnels, le virus persiste dans l'hépatocyte sans causer de nécrose. Dans les cas intermédiaires, le virus n'est pas éliminé et les lésions hépatiques sont de degré variable (hépatite chronique "persistante" ou "active").

Les auteurs s'appuient sur des arguments indirects : importance de l'immunité cellulaire dans les infections virales, le fait que la persistance de l'antigène se voit surtout après une hépatite anictérique et la grande fréquence de la persistance de cet antigène dans des affections qui s'accompagnent d'anomalies de l'im-

munité cellulaire : mongolisme (17, 18, 19, 21, 22), insuffisance rénale chronique (25, 26, 27, 28), lèpre lépromateuse (32, 33), hémopathies malignes (1, 4, 5, 6, 7, 8). Enfin, des travaux sur la fonction lymphocytaire in vitro viennent à l'appui de leur thèse : corrélation entre persistance de l'antigène et réponse faible des lymphocytes à la phytohémagglutinine (54); sur 7 malades qui avaient eu une hépatite sérique, un seul, celui qui a gardé l'antigène, a des lymphocytes qui ne se transforment pas en présence d'antigène associé à l'hépatite (55); absence d'inhibition de la migration des leucocytes en présence d'antigène dans quatre cas de persistance de l'antigène (56).

De nombreuses objections viennent cependant à l'esprit :

- l'existence d'une corrélation n'implique pas une relation causale. Celle-ci reste à établir.

- dans nombre de ses travaux, BLUMBERG, semble admettre que, en l'absence d'une hépatite antérieure connue, tout sujet porteur de l'antigène est un porteur chronique et que, si l'antigène est retrouvé à au moins un mois d'intervalle (en immunodiffusion simple), il persistera indéfiniment. La première assertion n'est pas démontrée et la deuxième n'est pas toujours vérifiée (cas de nos deux malades cités plus haut). Cette double incertitude rend l'interprétation des données de cet auteur, fondamentales sur le sujet, très difficile.

- Enfin, il semble que le déficit allégué de l'immunité cellulaire ne soit pas toujours bien établi. Il est peu douteux dans le mongolisme, caractérisé par une hypersensibilité retardée diminuée et des anomalies lymphocytaires in vitro (23, 24), dans l'insuffisance rénale chronique qui s'accompagne d'une anergie aux tests cutanés, d'une tolérance de greffe accrue, d'une lymphopénie, d'une survie lymphocytaire in vitro raccourcie (29, 30, 31), dans la lèpre lépromateuse enfin qui s'accompagne de tests cutanés négatifs, de lymphocytes peu actifs in vitro, et surtout, d'une absence de lyse in vitro

des bacilles de Hansen par les macrophages (34, 35). La situation des hémopathies est très complexe et il faut l'examiner affection par affection.

Le déficit est bien établi dans la leucémie lymphoïde chronique, caractérisée par une prolifération de lymphocytes non immunocompétents (50).

Dans la leucémie myéloïde chronique, au contraire, il n'y a pas de déficit de l'immunité cellulaire (39, 47).

Dans les leucémies aiguës, on dispose de deux études importantes : l'une américaine montre que 30 % de 25 leucémies aiguës myéloblastiques avaient une anergie cutanée avant traitement, et que cette proportion n'est pas modifiée par la chimiothérapie bien qu'il y ait eu des modifications individuelles de la réactivité cutanée (49); l'autre, française, montre chez 146 malades atteints de leucémie aiguë l'absence d'anergie avant traitement. Une chimiothérapie d'induction ne modifie cette situation que chez les malades devenus aplasiques (sur 31 aplasiques, 8 deviennent anergiques). La chimiothérapie d'entretien, réputée pourtant immunosuppressive n'a aucune influence (48).

Pour les hématosarcomes, les données sont très éparses et ne permettent pas de conclure.

C'est dans la maladie de Hodgkin que le déficit de l'immunité cellulaire est le plus anciennement connu : anergie cutanée (37, 38, 39, 47), tolérance de greffe accrue (40), impuissance des lymphocytes à provoquer une réaction "greffe-contre-hôte" (41), faible réactivité in vitro (42, 43), lymphopénie enfin. Mais toutes ces études ne tenaient pas compte de l'existence ou non d'une chimiothérapie.

Dans un travail récent (44, 45), 11 % seulement des maladies de Hodgkin non traitées s'accompagnent d'anergie cutanée et, par ailleurs, la culture mixte de lymphocytes donne 9 résultats positifs sur 11 malades non traités (46).

Les hémopathies malignes forment donc, à l'égard de l'immunité

cellulaire, un groupe extrêmement hétérogène.

b) Grâce à des méthodes très sensibles (radio-immunologie et hémagglutination passive) on a montré que l'acquisition parentérale de l'antigène s'accompagne dans presque tous les cas d'une réponse humorale de type primaire ou secondiare (57). Mais, il n'y a pas de corrélation entre le type de cette réponse et la durée de l'antigénémie; ce fait, joint à la difficulté de prévenir l'hépatite antigène positive par les globulines (58, 59,60) tend à prouver que les anticorps jouent un rôle très faible dans l'élimination de l'antigène.

c) La carence immunitaire responsable de la persistance de l'antigène pourrait être acquise (hémopathie, chimiothérapie) mais aussi génétique. C'est l'idée chère à BLUMBERG qui a proposé l'existence d'une susceptibilité à l'infection par le virus de l'hépatite à longue incubation, à transmission héréditaire autosomale récessive; des calculs montrent que la distribution de l'antigène dans les familles d'une population est compatible avec cette hypothèse (51).

Mais SHULMAN fait remarquer à juste titre que l'utilisation de méthodes de détection plus sensibles donnerait des résultats tout différents (12).

D'autres faits viennent à l'appui de l'hypothèse génétique : fréquence accrue chez les sujets mâles, corrélation, chez les thalassémiques, de la persistance de l'antigène avec certains types Gm (spécificité génétiquement transmise des immunoglobulines) (52), enfin, dans une courte série, corrélation entre persistance de l'antigène et certains antigènes du système HLA (61).

Mais, les difficultés d'interprétation que nous avons examinées. les fréquences très différentes notées dans la littérature -(lèpre lépromateuse : 9,4 % pour BLUMBERG contre 1,4 % pour PAPAGEORGIOU (33, 36) : maladie de Hodgkin : 5 % pour BLUMBERG chez des malades transfusés contre 37 % pour GRANGE chez des malades qui n'auraient pas été transfusés (5, 8) - suggèrent que d'autres facteurs liés non plus à l'hôte mais au virus jouent un rôle très important dans la persistance de l'antigène. Ceci nous conduit à étudier les données épidémiologiques que l'on possède actuellement.

d) Différents auteurs ont mis en évidence l'existence d'une hétérogénéité de l'antigène associé à l'hépatite, et il semble que les nouvelles spécificités ainsi découvertes ne soient pas les mêmes d'un auteur à l'autre (62, 63, 64). On peut imaginer qu'il s'agit de souches virales distinctes, responsables d'aspects cliniques différents, mais il n'existe aucune preuve de ce fait.

c) Le mode d'inoculation : La transmission parentérale par un dérivé sanguin contaminé est établie depuis longtemps (9, 14, 69, 71). Mais elle emprunte peut-être des voies jusqu'ici négligées, arthropodes par exemple (67). De plus, une transmission non parentérale est fortement suspectée, quoique non démontrée : fréquence très grande de l'antigène dans les institutions de débiles mentaux (19, 20), dans les groupes socio-économiques les plus pauvres (70), existence d'épidémies d'hépatite antigène positive sans intermédiaire parentéral connu (71), présence de l'antigène dans la salive de certains sujets (68). Or, il faut une dose 50 fois plus forte de virus pour provoquer une hépatite par voie orale que par voie parentérale (69). Un mode d'inoculation différent peut donc rendre compte d'une évolution différente.

f) Des études épidémiologiques menées dans les institutions pour débiles mentaux ont montré que la prévalence, la distribution et la persistance de l'antigène est influencée davantage par l'âge d'exposition et la durée de l'exposition que par l'étiologie de la débilité (19,72).

g) Enfin, le rôle fondamental de la dose du virus a été démontré dès 1954 (9): les sujets inoculés avec un plasma dilué à 10^{-5} et plus ont une hépatite anictérique et une longue durée d'incubation; de plus, en réétudiant les sérums (65, 66), il est apparu que les 12 sujets qui ont gardé l'antigène avaient reçu des doses minimes ou du plasma modifié par diverses manoeuvres.

L'ensemble de ces données épidémiologiques suggère que le devenir de l'antigène est lié au moins autant à la dose, au mode d'inoculation, à l'âge et à la durée d'exposition, qu'à l'état immunitairede l'hôte.

C O N C L U S I O N S

Dans l'état actuel des connaissances, peu de faits peuvent être considérés comme acquis :

- les malades atteints d'hémopathie maligne sont exposés au risque d'infection par le virus de l'hépatite à incubation longue à cause des fréquentes transfusions qu'ils subissent.

- Une fois en contact avec l'antigène associé à l'hépatite, ils ont tendance à le garder plus longtemps que des sujets normaux.

- Cette persistance anormale de l'antigène pourrait être liée à une carence immunitaire acquise ou héréditaire, mais les hémopathies malignes forment à cet égard un groupe très hétérogène, et les conditions épidémiologiques sont peut-être déterminantes (hospitalisations fréquentes, perfusions et transfusions répétées, injections multiples).

- Toutes les données accumulées sur la persistance de l'antigène associé à l'hépatite risquent d'être profondément modifiées par l'apparition de techniques de détection beaucoup plus sensibles. C'est ainsi qu'une méthode radio-immunologiques trouve 1 % de résultats positifs dans une population de donneurs de sang bénévoles des U.S.A., alors que les précédentes séries n'en donnent que 0,1 à 0,2 % ! (73).

B I B L I O G R A P H I E

1 - BLUMBER BS, ALTER HJ, VISNICK S :
A "new" antigen in leukemia sera.
J. Am. Med. Ass. 191 : 541, 1965.

2 - PESENDORFER F, KRASSNITZKY O, WEWALKA F :
Immunelektrophoretischer Nachweis von "Hepatitis-associated-antigen".
Klin. Wschr 48 : 58, 1970.

3 - GOCKE DH, HOWE C :
Rapid detection of Australia antigen by counter-immuno-electrophoresis.
J. Immun. 104 : 1031, 1970.

4 - SUTNICK AI, LONDON WT, BLUMBERG BS, YANDEA RA,
GERSTLEY BJS, MILLMAN I :
Australia antigen (a hepatitis associated antigen) in leukemia.
J. Mat. Cancer Inst. 44 : 1241, 1970.

5 - SUTNICK AI, LEVINE PH, LONDON WT, BLUMBERG BS :
Frequency of Australia Antigen in patients with leukemia in different countries.
Lancet i : 1200, 1971.

6 - ABU-ZAHRA HT, COWAN DH, CLARYSSE AM, HASSELBACK R,
LEERS WD, KOUROUPIS GM :
Occurence of Australia antigen in patients with leukemia in Canada.
Lancet ii : 375, 1971.

7 - PALVA IP, RAUNIO V :
Australia antigen in patients with leukemia in Finland.
Lancet ii : 1159, 1971.

8 - GRANGERMJ :
Maladie de Hodgkin, antigène australia et hépatite chronique.
Thèse med. Paris 1972.

9 - MURRAY R : Viral hepatitis.
Bull. N.Y. Acad. Med. 31 : 341, 1955.

10 - SHULMAN NR, HIRSCHMAN RJ, BARKER LF :
Viral hepatitis.
Ann. Intern. Med. 72 : 257, 1970.

11 - BARKER LF, MURRAY R :
Acquisition of hepatitis-associated antigen.
J. Am. Med. Ass. 216 : 1970, 1971.

12 - SHULMAN NR :
Hepatitis-associated antigen.
Am. J. Med. 49 : 668, 1970.

13 - OKOCHI K, MURAKAMI S :
Observations on Australia antigen in Japanese.
Vox. Sang. 15 : 374, 1968.

14 - GOCKE DJ, KAVEY NB :
Hepatitis antigen : Correlation with disease and
infectivity of blood-donors.
Lancet i : 1056, 1969.

15 - NIELSON JO, DIETRICKSON O, ELLING P, CHRISTOFFERSEN P :
Incidence and meaning of persistance of Australia antigen in
patients with acute viral hepatitis : development of chronic
hepatitis :
New. Engl. J. Med. 285 : 1157, 1971.

16 - VECRUCCI A, RAGGAZZINI F, BORGATTA :
Australia antigen and antibody in Italian patients with
thalassemia, abstracted.
Clin. Res. 19 : 434, 1971.

17 - BLUMBERG BS, GERSTLEY BJS, HUNGERFORD DA et al. :
A serum antigen (Australia entigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis.
Ann. Intern. Med. 66 : 924, 1967.

18 - SUTNICK AI, LONDON WT, GERSTLEY BJS et al. :
Anicteric hepatitis associated with Australia antigen : occurence in patients with Down's syndrome.
J. Am; Med. Ass. 205 : 670, 1968.

19 - SZMUNESS W, PICK R, PRINCE AM :
The serum hepatitis virus specific antigen (SH) : a preliminary report of epidemiologic studies in an institution for the mentally retarded.
Amer. J. Epidem. 92 : 51, 1970.

20 - KRUGMAN SK, GILES JP :
Viral hepatitis : newlight on an old disease.
J. Am. Med. Ass. 212 : 1019, 1970.

21 - HAYASHI H, Lo Grippo GA :
Australia antigenemia in institutional children seven years after infections hepatitis, abstracted.
Fed. Proc. 29 : 285, 1970.

22 - SUTNICK AI, LONDON WT, BLUMBERG BS et al. :
Susceptibility to leukemia and immunologic factors in Down's syndrome.
J. Nat. Cancer. Inst. 47 : 923, 1971.

23 - AGARWAL SS, BLUMBERG BS, GERSTLEY BJS et al. :
DNA polymerase activity as an index for lymphocyte stimulation; studies in Down's syndrome.
J. Clin. Invest. 49 : 161, 1970.

24 - SUTNICK AI, LONDON WT, BLUMBERG BS :
Effects of host and environment on immunoglobulines in Down's syndrome.
Arch. Intern. Med. 124 : 722, 1969.

25 - TURNER GC, WHITE GBB :
SH antigen in haemodialysis associated hepatitis.
Lancet ii : 121, 1969.

26 - LONDON WT, DIFIGLIA M, SUTNICK AI et al. :
An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit :
Australia antigen and differences in host response.
New. Engl. J. Med. 281 : 571, 1969.

27 - KNIGHT AH, FOX RA, BAILLOD RA, NIAZI SP, SHERLOCK S, MOORHEAD JF :
Hepatitis-associated antigen and antibody in haemodialysis patients and staff.
Br. Med. J. iii : 603, 1970.

28 - LESKI M, GRIVAUX G, COUROUCE-PAUTY AM :
Antigène Australie dans une unité d'hémodialyse périodique et de transplantation rénale.
Presse Med. 79 : 391, 1971.

29 - WILSON WEC, KIRKPATRICK CH, TALMADGE DW :
Suppression of immunologic responsiveness in uremia.
Ann. Intern. Med. 62 : 1, 1965.

30 - LAWRENCE HE :
Uremia-nature's immunosuppressive device.
Ann. Intern. Med. 62 : 166, 1965.

31 - DENIELS JC, SAKAI H, REMMERS AR, SARLES HE, FISH JC, COBB EK, LEVIN WC, RITZMANN SE :
In vitro reactivity of human lymphocytes in chronic uremia : analysis and interpretation.
Clin. Exp. Immunol. 8 : 213, 1971.

32 - BLUMBERG ES, MELARTIN L, LECHAT M. et Al. :
Association between lepromatous leprosy and Australia antigen.
Lancet ii : 173, 1967.

33 - BLUMBERG BS, MELARTIN L :
Australia antigen and hepatits; studies in lepromatous leprosy patients and in asymptomatic individuals living in the tropics.
Arch. Intern. Med. 125 : 287, 1970.

34 - WALDORF DS, SHEAGREN JN, TRAUTMAN JR, BLOCK JB :
Impaired delayed hypersensitivity on patients with lepromatous leprosy.
Lancet ii : 773, 1966.

35 - TURK JL, BRYLLSON ADM :
Immunological phenomena in Leprosy and related diseases.
Adv. Immunol. 13 : 209, 1971.

36 - PAPAGEORGIOU PS, VERNACE S, GLADE PR :
Hepatitis-associated antigen and cell-mediated immunity.
Lancet i : 1118, 1972.

37 - SCHIER WN :
Cutaneous anergy and Hodgkin's disease.
New. Engl. J. Med. 250 : 353, 1954.

38 - AISENBERG AC :
Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease.
J. Clin. Invest. 41 : 1963, 1962.

39 - LAMB D, PILNEY F, KELLY WD, GOOD RA :
A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas.
J. Imm. 89 : 555, 1962.

40 - KELLY WD, LAMB DL, VARCO RL, GOOD RA : An investigation of Hodgkin's disease with respect ot the problem of homotransplantation
Ann. N.Y. Acad. Sci. 87 : 187, 1960.

41 - AISENBERG AC : Studies of lymphocyte transfer reactions in Hodgkin's disease.
J. Clin. Invest. 44 : 555, 1965.

42 - HERSH EM, OPPENHEIM JJ :
Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkin's disease.
New. Engl. J. Med. 273 : 1006, 1965.

43 - HAN T, SOKAL JE :
Lymphocyte response to phytohemagglutinin in Hodgkin's disease.
Amer. J. Med. 48 : 728, 1970.

44 - BROWN RS, YANES HA, FOLEY HT, GODWIN HA, BERARD CN, CARBONE PP :
Hodgkin's disease : Immunologic clinical, and histologic features of 50 untreated patients.
Ann. Intern. Med. 67 : 291, 1967.

45 - YOUNG RC, CORDER MP, HAYNES HA, DE VITA VT :
Delayed hypersensitivity in Hodgk'ins disease.
Am. J. Med. 52 : 63, 1972.

46 - LANG JM, OBERLING F, TONGIO MM, MAYER S, WAITZ R :
Mixed-lymphocyte reaction as assay for immunological competence of lymphocytes from patients with Hodgkin's disease.
Lancet i : 1261, 1972.

47 - MILLER DG : Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias.
Ann. Intern. Med. 57 : 703, 1962.

48 - DUPUY JM, KOURILSKY FM, FRADELIZZI D, FEINFOLG N,
JACQUILLAT Cl, BERNARD J, DAUSSET J :
Depression of immunologic reactivity of patients with acute leukemia.
Cancer 27 : 323, 1971.

49 - HERSH EH, WHITECAR JP, Mc CREDIC KB, BODEY GP, FREIREICH EJ :
Acute leukemia : Therapy, immunocompetence, immuno-suppression and prognosis.
New. Engl. J. Med. 285 : 1211, 1971.

50 - DAMESHEK W :
Chronic lymphocytic leukemia an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes.
Blood 29 : 566, 1967.

51 - BLUMBERG BS, SUTNICK AI, LONDON WT :
Australia antigen as a hepatitis virus. Variation in host reponse.
Am. J. Med. 48 : 1, 1970.

52 - SUTNICK AI, LONDON WT, BLUMBER BS, VECRUCCI A :
Australia antigen post-transfusion hepatitis, and the chronic carrier state.
Amer. J. Dis. Child. 123 : 392, 1972.

53 - DUDLEY PJ, FOSE RA, SHERLOCK S :
Cellular immunity and hepatitis-associated australi antigen liver disease.
Lancet i : 723, 1972.

54 - GIUSTINO V, DUDLEY FI, SHERLOCK S :
Thymus-dependant lymphocyte function in patients with hepatitis-associated antigen.
Lancet ii : 850, 1972.

55 - YEUNG LEIWAH AAC :
Lymphocyte transformation by Australia antigen.
Lancet ii : 470, 1971.

56 - ITO K, NAKAGAWA J, OKIMOTO Y, NAKANO H :
Chronic hepatitis-Migration inhibition of leukocytes in the presence of Australia antigen.
New. Engl. J. Med. 286 : 1005, 1972.

57 - PRINCE AM, BROTMAN B, CHERUBIN CE :
Immune response in patients who received blood containing serum hepatitis antigen.
Amer. J. Dis. Child. 123 : 415, 1972.

58 - GINSBERG AL, CONRAD ME, BENCROFT WH, LING CM, OVERLY LR :
Prevention of endemic HAA-positive hepatitis with gammaglobulin.
New. Engl. J. Med. 286 : 562, 1972.

59 - ALTER HJ, HOLLAND PV, SCHMIDT PJ, PLOTZ PH :
Gammaglobulin for hepatitis virus B. Prevention or extension ?
Lancet I : 1110, 1972.

60 - MIRICK GS, WARD R, Mc COLLUM RW :
Modification of post-transfusion hepatitis by gammaglobulin.
New. Engl. J. Med. 273 : 59, 1965.

61 - VERNYLEN C, GOETHALS Th? VAN de PUTTS I :
Helathy carrier state and australia antigen liver disease.
Lancet i : 1119, 1972.

62 - LEVENE C, BLUMBERG BS :
Additional specification of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers.
Nature 221 : 195, 1969.

63 - LE BOUVIER GL :
Heterogeneity of Australia antigen.
J. Infect. Dis. 123 : 671, 1971.

64 - BANCROFT WH, MURDON FK, RUSSELL PK :
Detection of additional antigenic determinants of Hepatitis B antigen.
J. Immun. 109 : 842, 1972.

65 - BUKER LF, MURRAY R :
Relationship of virus dose to incubation time of clinical hepatitis and time of appearance of HAA.
Am. J. Med. Sci. 263 : 27, 1972.

66 - BARKER LP, SHULMAN NR, MURRAY R et al. :
Transmission of serum hepatitis.
J. Am. Med. Ass. 211 : 1509, 1970.

67 - PRINCE AM, METSELAAR D, KAFUKO GW, MUKWAYER LG, LING CM, OVERLY LR :
Hepatitis B antigen in wild}caught mosquitoes in Africa.
Lancet ii : 247, 1972.

68 - WARD R, WRIGHT A, KLINE E, BORCHERT P :
Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings.
Lancet ii : 726, 1972.

69 - KRUGMAN S, GILES JP, HAMMOND J :
Infectious hepatitis : evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection.
J. Am. Med. Ass. 200 : 365, 1967.

70 - CHERUBIN CE, PURCELL RH, LANDER JJ, Mc GINN TG, CONE LA :
Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical populations.
Lancet ii : 149, 1972.

71 - MINICK GS, SHANK RE :
An epidemic of serum hepatitis studied under controlled conditions.
Trans. Amer. Clin. Climat. Ass. 71 : 176, 1959.

72 - SZMUNESS W, PRINCE AM; ETLING GF, PICK R :
Develoment and distribution of hemagglutinating antibody against the hepatitis B Antigen in institutionnalized populations.
J. Inf. Dis. 126 : 498, 1972.

73 - LING CM, OVERBY LR :
Prevalence of hepatitis B virus antigen as revealed by direct radio-immune assay with 125 I - antibody.
J. Immun. 109 : 834, 1972.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET

VU
Le Doyen de la Faculté de
Médecine de CRETEIL

M. RAPIN

VU
Le Président de Thèse

B. DREYFUS